

# Hematolojide Danazol Kullanımı

Doç.Dr.Osman İLHAN\*  
Uzm. Dr. Muhit ÖZCAN\*

Zayıf androjenik etkiye sahip danazol bir progestinik ethystron türevi olup, başlangıçta endometriosis tedavisinde kullanılmıştır. Danazol direkt ve indirekt FSH-LH inhibitör etkilere sahiptir. Daha sonra anjiyö-rütik ödem başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda yararlı olduğu gösterilmiştir.

İlk olarak, 1983 yılında Ahn ve ark. immun trombositopenik purpurada (İTP) danazol kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirmişlerdir (1). Son 10 yıllık süre içinde danazol otoimmün hemolitik anemi (OİHA), paroksimal nokturnal hemoglobinüri (PNH), myelodisplastik sendrom (MDS), orak hücre hastalığı, saf eritroid aplazi, aplastik anemi, hemofili gibi değişik hastalık gruplarında denenmiştir. İTP'de danazol kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları çoğunlukla olumlu olmakla birlikte, olumsuz sonuçlar veren az sayıda çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda tedavi süresi genellikle kısa tutulmuştur. Oysa altı aydan sonra gözlenebilen yanıtların varlığı bilinmektedir. Ek olarak, yaş ve cinsiyet, danazole yanıtı etkileyen faktörlerdir. Olumsuz sonuçların bu başlıklar altında değerlendirilmesinin yararlı olacağı inancındayız.

## Danazolün Etki Mekanizmaları

Danazolün hematolojik hastalıklarda nasıl etkili olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak immun modulator etkisi ve doğrudan hücre fonksiyonları üzerindeki etkileri sorumlu tutulmaktadır. Danazolün normal kişilerde immunsupressif etkileri, in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur (2). İTP'de düşük olduğu bilinen CD4 oranı danazol etkisiyle artmakta, bu sırada CD8 oranlarında değişiklik olmamaktadır (3). Yani CD8 supresör hücrelerin aktivasyonu, dolayısıyla trombositlere karşı otoantikor yapımının baskılanması, CD4 artışına ikincil görünmektedir. Schreiber ve ark. otoimmün hemolitik anemi ve İTP'de arttığı bilinen "makrofaj-monosit monomerik IgG Fc reseptörleri"nin danazol tedavisi sırasında azaldığını göstermişlerdir (4). Bu belki de danazolün temel etki yoludur. Danazol hücre membranı

üzerinde de etkilidir. Eritrositlerde şekil değişikliği oluşturmakta; onları hedef (target) hücreler haline sokmaktadır. Elektron mikroskopik incelemede, danazol ile, eritrositin membran yüzey alanı artmaktadır. Bunların sonucunda eritrositlerin ozmotik lizise dirençleri artmaktadır. Orak hücreli anemi (5) ve PNH (6) gibi hemolitik olaylarda elde edilen olumlu sonuçlar danazolün membran stabilize edici etkisinin klinik kanıtlarını oluşturmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada danazolün, "granülosit ve makrofaj kolonilerini oluşturan ünitelerin" (CFU-GM) büyümesinde doğrudan etkili olduğu in vitro olarak gösterilmiştir (7). İlginç olarak bu etki; CFU-E, BFU-E, CFU-Megakaryosit ve CFU-GEMM üzerinde daha az bulunmuştur. Bu etki için büyüme faktörleri gerekli olmakla birlikte, monosit ve T hücreleri gibi aksesuar hücrelerin uzaklaştırılması durumunda bile danazolün etkinliği sürmektedir. Danazolün neden CFU-GM üzerinde daha etkili olduğu tartışmasında ise in vivo ve in vitro koşulların farklılığı değerlendirilmelidir.

## İTP'de Danazol

İTP sık görülen bir hematolojik bozukluktur. Burada trombositlere karşı oluşan IgG sınıfı otoantikorların trombositlere bağlanması ve IgG kaplı trombositlerin makrofajların Fc reseptörlerine bağlanarak retikuloendo-telyal sistemde (RES) yıkılmaları söz konusudur. Klasik ilk sıra tedavi seçeneği olan kortikosteroidlerin önemli yan etkileri ve yüksek nüks oranları yeni tedavi seçeneklerini gerekli kılmıştır.

1981'de uluslararası Romatoloji kongresinde sunulan bir bildiriye, SLE tedavisinde kullanılan danazol ile 2 hastada trombositopeninin düzeldiğinin gözlenmesinden yola çıkan Ahn ve ark., 1983'de 22 olgudan oluşan ilk seriyi yayınlamışlardır (1). Bu ilk çalışmada 15 hastada yanıt alınmış, 11 hastada ise uzun süreli remisyona sağlanmışlardır. 1985 yılında McVerry ve ark. 10 olgudan, 3 aylık danazol tedavisiyle, sadece 1 hastada kalıcı trombosit artışı sağlayabilmişler; ilacın İTP'de ya-

\* AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji BD, ANKARA

rarlı olmadığını ileri sürmüşlerdir (8). Başka bir çalışmada, üç aylık tedavi ile, on hastanın sadece birinde geçici ve hafif dereceli trombosit artışı sağlanabilmiştir (9). Schreiber, altı hastada yaptığı çalışmada klinik yanıtın monosit Fc reseptörlerinin sayısında azalmayla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (4). Bu çalışma özellikle danazolün etki mekanizmalarına getirdiği yeni yaklaşım nedeniyle önemlidir.

Danazol ile İTP'li çocuklarda başarılı sonuçlar alınmıştır (10). Çocuklarda 20-30 mg/Kg doz ile toplam 800 mg'lık miktarlarda 24 aya kadar kullanılan uygulamalar bulunmaktadır. Yetişkinlerde danazol genellikle 10-15 mg/kg hesabı ile 400-800 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Yan etkilerini azaltmak ve tedavi maliyetlerini düşürmek amacıyla düşük doz danazol uygulamaları da yapılmıştır. Onbeş hastada uygulanan 50 mg/gün danazol uygulamasının klinik sonuçlarının yanı sıra immünolojik etkilen de ilginçtir (11). Tedavi ile yedi hastada çok iyi/iyi yanıt alınırken; CD3 oranında ve CD4 miktarında anlamlı, CD8 miktarında önemsiz artışlar gözlenmiş; CD4/CD8 oranı ise değişmemiş bulunmuştur. CD4 oranı, artışa karşın, gene de normal kontrollerin altında kalmıştır. CD19 oranında ise herhangi bir değişme olmamıştır. Bu çalışmada yanıt veren olguların CD4 miktarlarının tedavi öncesi ve tedavi sırasında, yanıtız olgulara göre daha stabil seyretmesi de ilginç bir bulgudur. Burada araştırılması gereken bir nokta CD4 sub gruplarındaki değişikliklerdir.

İTP'de danazolün yararlı olduğunu gösteren çeşitli çalışmalarda etkinlik oranı %50-60'larda görünmektedir (12,13). Ahn ve ark.'nın 96 olguluk serisi en geniş serilerden birisidir. Bu çalışmada hastaların %61'inde çok iyi veya iyi yanıt elde edilmiştir (13). Erkek hastalarda yaşın yanıt oranı üzerinde etkisi gözlenmezken, kadınlarda artan yaşla yanıt oranının da arttığı saptanmıştır. Bu durum genç kadınlardaki yüksek östrojen düzeyleri ile ilişkili olabilir. Splenektomi uygulanmamış kadınlarda, gene ileri yaşla artmak üzere, %80'lere ulaşan yanıt oranları elde edilmiştir. Glukokortikoidlere yanıt ile danazole yanıt arasında çok sıkı korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca glukokortikoidlere yanıt vermeyenlerin %32'si danazole yanıt vermektedir. Bu çalışmada "trombosit ilişkili IgG" (PalgG) düzeyleri başlangıçta artış göstermiş, ancak remisyon aşamasında normal düzeylerde bulunmuştur.

Danazol tedavisinde optimal doz ve süre belirsizdir. Genelde önerilen 400-800 mg/gün dozda başlayıp, trombosit sayısı normale gelince veya yan etki gözlenmediğinde dozun tedricen 200 mg'a azaltılmasıdır. Daha sonra gün aşırı, hatta haftada iki günlük idameler yapılabilmektedir. Danazole yanıtın çıkması için gereken süre de değişkendir. Hastaların çoğu (yaklaşık %70) ilk 3 ay içerisinde yanıt vermektedir (13). Ancak 6 aydan daha uzun süreli kullanımdan sonra yanıt veren hasta grubu da bulunmaktadır. Danazolle ilgili kısa süreli te-

davi programlarının yer aldığı çalışmaların olumsuz sonuçlarını bu bilgi ışığında değerlendirilmelidir (8,9). Danazolün uzun süreli remisyon sağlama olasılığı tedavinin süresi ile de ilişkilidir. Danazol 1 yıldan uzun süreli kullanıldığında elde edilen remisyonun süresi, 6 aydan kısa süreli kullanıldığında elde edilen remisyon süresinden daha uzun olmaktadır. Yani uzun süreli kullanım, uzun süreli remisyon sağlamaktadır.

## Otoimmün Hemolitik Anemide Danazol

Otoimmün hemolitik anemide (OIHA) patogenezi İTP ile benzeşmektedir. Ahn ve ark. erken çalışmalarında, 15 hastanın 13'ünde yanıt elde etmişler (14), daha sonra da 28 hastada danazol tedavisi ile, İTP'den daha yüksek yanıt oranları bildirmişlerdir (5). İdiyopatik grupta çok iyi/iyi yanıt oranları %77, sekonder grupta ise %60 bulunmuştur. İdiyopatik grupta remisyon süreleri de daha uzun olmaktadır. Bu çalışmada danazolün etkinliği hastalığın şiddeti ve süresinden veya önceki tedavilerden bağımsız bildirilmiştir. Ancak çok yakın zamanlı bir çalışmada, danazol ilk seçenek tedavi olarak prednizon ile birlikte uygulandığında %80 çok iyi yanıt elde edilmişken, refrakter/relaps olgularda daha düşük yanıt oranları elde edilmiştir (15). Bu çalışmada median danazol kullanım süresi 28 ay olup, 91 ay kadar uzun süreli kullanımlar da mevcuttur. Genelde OIHA'da önerilen yaklaşım; ciddi hemoliz durumunda danazol ile prednizonu birlikte başlamak, hemoliz azalınca prednizonu azaltarak kesmektir. Danazol ile remisyon sağlanınca doz 200 400 mg'a azaltılarak en az 1 yıl süre ile devam edilmelidir. Uzun süreli remisyon sağlayabilmesi, relaps sıklığının azalması, prednizon tedavi doz ve süresini azaltabilme olasılığı ve splenektomiye gidişi azaltabilmesi danazolün önemli avantajlarıdır.

## Diğer Hematolojik Hastalıklarda Danazol

Değişik etyolojilerle oluşmuş 21 kronik refrakter anemili hastada, danazol uygulaması ile, yalnızca saf eritroid aplazili 3 hastada yanıt elde edilmiştir (16). Danazolün koagülasyon parametreleri üzerindeki etkileri de ilgi çekicidir. Danazol, pıhtılaşma faktörlerini, protein C ve plazminojen düzeylerini arttırmaktadır. Danazolün, hemofili A'da faktör VIII düzeylerini arttırıp, transfüzyon gereksinimini azalttığı ileri sürülmüştür (17). Ancak başka çalışmalarda bu durum desteklenmemiş, aksine fibrinolitik aktiviteyi, dolayısıyla kanama sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (18-20). Aplastik anemide androjenler klasik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (21). Zayıf etkili androjen olan danazol ile de, aplastik anemide başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Kliniğimizde de, hem İTP hem de aplastik anemide danazol ile başarılı sonuçlar almaktayız. Myelodisplastik sendromda danazolün etkisiz olduğunu gösteren in vitro kanıtlar bulun-

maktadır (6). MDS de danazolün ineffektif eritropoez üzerinde etkisi yoktur; ancak MDS'de bir komponent olarak bulunan trombositopeniyi (peritetik yıkıma bağlı) düzeltmektedir (22,23). Burada da etkili mekanizma makrofajlar üzerindeki Fc gama reseptörlerinin modüle edilmesidir.

### Danazolün Yan Etkileri

Tüm serilerin değerlendirilmesinde danazol tedavisi ile çok önemli yan etkiler gözlenmemiştir. Sıklık sırasına göre; ağırlık artışı, letarji, vazomotor bozukluklar,

myalji, akne oluşumu, tüylenmede artış, mens düzensizlikleri, kalb yetmezliğinde ödem artışı görülebilmektedir. Karaciğer toksisitesi genellikle hafif/orta dereceli olmakta ve doz azaltılması veya ilacın kesilmesi ile toksisite ortadan kalkmaktadır, immun baskılayıcı ilaçlara göre önemli bir avantajı ise, enfeksiyon riskini arttırmamasıdır.

Danazol; hematolojide belli endikasyonlarda başarıyla kullanılabilen bir ilaç olarak umut vermektedir. Ancak geniş serilerde ve uzun süreli takiplerle kesin yerine oturtulmayı beklemektedir.

### KAYNAKLAR

- Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, et al. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983; 308:1396-9.
- Hill JA, Barbieri RL, Anderson DJ. Immunosuppressive effects of danazol in vitro. *Fertil Steril* 1987; 48:414-8.
- Mylvaganam R, Ahn YS, Harrington WJ, et al. Immune modulation by danazol in autoimmune thrombocytopenia. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 42:281-7.
- Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1987; 316:503-8.
- Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990; 84:122-9.
- Harrington WJ, Ahn YS, Cohen JJ, et al. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with danazol. *Blood* 1984; 64:86(abstract).
- Sellen C, Catalano L, De Rosa G, et al. Danazol: in vitro effects on human hemopoiesis and in vivo activity in hypoplastic and myelodysplastic disorders. *Eur J Haematol* 1991; 47:197-203.
- McVerry A, Auger M, Bellingham AJ. The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 61:145-8.
- Mazzucconi MG, Francesconi M, Falcione E, et al. Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1987; 77:45-7.
- Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. *AJDC* 1988; 142:1317-9.
- Mylvaganam R, Ahn YS, Garcia RO, et al. Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as an immune modulator. *Am J Med Sci* 1989; 298:215-20.
- Majer RV, Green AE, Green PJ. Danazol is effective in refractory adult immune thrombocytopenia. *Hematology Reviews* 1990; 4:125-31.
- Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: Unmaintained remission and age dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989; 111:723-9.
- Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, et al. Danazol therapy in autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1985; 102:298-301.
- Plgnon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol In autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol* 1993; 83:343-5.
- Lippman SM, Durlle BGM, Garewall HS, et al. Efficacy of danazol in pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 1986; 23:373-9.
- Gralnick HR, Maisonneuve P, Sultan Y, Rick ME. Benefits of danazol treatment in patients with hemophilia A (classic hemophilia). *JAMA* 1985; 253:1151-3.
- Kasper CK, Boylen LA. Poor response in hemophilia. *Blood* 1985; 65:211-3.
- Garewall HS, Corrigan JJ, Durie BGM, et al. Effect of danazol on coagulation parameters and bleeding in hemophilia. *JAMA* 1985; 253:1154-6.
- Saidi P, Lega BZ, Kim HC, Raska K. Effect of danazol in clotting factor levels, bleeding incidence, factor infusion requirements, and immune parameters in hemophilia. *Blood* 1986; 68:673-9.
- Young NS. Aplastic Anemia. In: Brain MC, Carbone PP, eds. *Current Therapy in Hematology-Oncology*. Pennsylvania: Decker, 1992:1-5.
- Cines DB, Cassileth PA, Kiss JE. Danazol therapy in myelodysplasia. *Ann Intern Med* 1985; 103:58-60.
- Stadtmauer EA, Cassileth P, Edelstein M, et al. Danazol treatment of myelodysplasia syndromes. *Br J Haematol* 1991; 77:502-8.